

TRH - TEST IN DER DIAGNOSTIK
DER AKROMEGLALIE

Ursula Lüdcke

München

~~1985~~

1986

Diss
München

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München

Direktor: Prof.Dr.E. Buchborn

TRH - Test in der Diagnostik der Akromegalie

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ursula Lüdicke

aus

München

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. von Werder

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Januar 1986

Herrn Prof. Dr. med. K. von Werder danke ich für die Überlassung des Themas, sowie die freundliche und wohlwollende Anleitung bei der Ausführung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. T. Eversmann für viele hilfreiche Diskussionen, die stets freundliche Beratung, sowie die großzügige Hilfe bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Bei Frau Haag und Frau Petry bedanke ich mich für die Anfertigung der Abbildungen.

Den Mitarbeiterinnen des endokrinologischen Labors Frau L. Bock, Frau A. Buchner und Frau U. Nitz danke ich für die freundliche Unterstützung.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555023_0006

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
2. Patienten und endokrinologische Funktionsdiagnostik
 - 2.1. Patienten
 - 2.2. Endokrine Funktionsdiagnostik
 - 2.3. Radiologische Diagnostik
 - 2.4. Radioimmunologische Hormonbestimmung
3. Ergebnisse
 - 3.1. Operation
 - 3.2. Bromocriptin-Therapie
 - 3.3. Bestrahlungstherapie
 - 3.4. Bromocriptin-Therapie nach vorausgegangener Operation und Bestrahlung
 - 3.5. Bromocriptin-Therapie bei Patienten mit erhöhten Wachstumshormon- und Prolaktinspiegeln
4. Diskussion
5. Literatur

1. Einleitung

Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) stimuliert beim gesunden Menschen ausschließlich die Thyreotropin (TSH) - und die Prolaktin (PRL) - Sekretion; die Wachstumshormon (hGH = human growth hormone) - Sekretion wird durch TRH nicht beeinflusst (1,5,15,34,43). Im Gegensatz dazu kann TRH bei akromegalen Patienten zu einem inappropriaten Anstieg der hGH-Spiegel führen (15,25,31,49,51). Letzteres wird auch bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (18), Leberzirrhose (55), mit endogener Depression (33) und mit Anorexia nervosa (35) beobachtet. Als mögliche Ursache der inappropriaten Stimulierbarkeit der hGH-Sekretion wird angenommen, daß der Rezeptor seine Spezifität für das "richtige" Releasing-Hormon GRH verloren hat. Dagegen spricht jedoch, daß auch bei akromegalen Patienten, die eine somatotrophe Hyperplasie aufgrund einer ektopischen Produktion von Growth-Hormone-Releasing-Hormone (GRH) haben, eine inappropriate Stimulation der hGH-Sekretion durch TRH beobachtet wird (48,52). Auf der anderen Seite sind Arbeiten erschienen, die eine Korrelation zwischen der TRH-Stimulierbarkeit der hGH-Sekretion und der ebenfalls inappropriaten Suppression der hGH-Spiegel nach Gabe von Dopaminagonisten aufzeigen (22, 25,42,49). Dies hätte eine nicht unerhebliche Bedeutung für die Indikation zur Langzeittherapie mit Dopaminagonisten wie Bromocriptin (BC) und Lisurid. So finden sich Hinweise in der Literatur, daß besonders akromegale Patienten mit gleichzeitiger Hyperprolaktinämie eine TRH-stimulierbare hGH-Sekretion aufweisen und entsprechend die Gabe von Dopaminagonisten mit einem Abfall der hGH-Sekretion verbunden ist (27,28).

In der folgenden Arbeit sollte untersucht werden, ob die TRH-Stimulierbarkeit der hGH-Sekretion einen prognostischen Wert für die Beurteilung verschiedener Therapie-

formen (Operation, Bestrahlung, medikamentöse Therapie) besitzt, besonders in Bezug auf Langzeitergebnisse. Zu diesem Zweck wurden 182 akromegale Patienten vor und nach operativer Therapie, vor und nach Bestrahlung, sowie vor und während medikamentöser Therapie mit Bromocriptin untersucht.

2. Patienten und endokrinologische Funktionsdiagnostik

2.1. Patienten

Im Zeitraum zwischen 1973 und 1983 wurden 182 akromegale Patienten im Alter von 44 ± 2 Jahren ($\pm$ SE; 17 - 69 Jahre) untersucht. Die Geschlechtsverteilung war 60% Frauen gegenüber 40% Männern. In die Untersuchung wurden nur unbehandelte Patienten einbezogen, wobei die Primärtherapie in der Regel operativ war. Patienten, die keine Remission zeigten, wurden nachbestrahlt oder mit Bromocriptin nachbehandelt. In wenigen Fällen wurde ein zweiter operativer Eingriff notwendig. Die erste Untersuchung erfolgte zwei Monate nach Operation oder Bestrahlung. Bei Behandlung mit BC wurde monatlich kontrolliert und die Dosis schrittweise gesteigert; eine Maximaldosis von 90mg BC pro Tag wurde nicht überschritten. Verlaufskontrollen erfolgten später in halb- bis ganzjährlichen Abständen.

2.2. Endokrine Funktionsdiagnostik

Die Diagnose einer Akromegalie wurde dann gestellt, wenn der basale hGH-Spiegel über 5 ng/ml lag, bzw. der basale

hGH-Spiegel durch orale Gabe von 100g Glucose nicht unter 2ng/ml supprimierbar war. Beim TRH-Test wurde vor und 30 min nach TRH-Applikation (200µg i.v.) Blut abgenommen. Eine pathologische Stimulierbarkeit bestand wenn der 30-Minuten-Wert mindestens doppelt so hoch lag, wie der basale hGH-Spiegel. Die anderen Partialfunktionen des Hypophysenvorderlappens wurden vor und nach Operation, Bestrahlung oder medikamentöser Therapie in üblicher Weise untersucht (51).

2.3. Radiologische Diagnostik

Bei allen Patienten wurden seitliche Schädelaufnahmen, wenn nötig mit Sellatomografie angefertigt. Seit 1976 wurde bei allen Patienten eine Computertomografie des Schädels zum Nachweis suprasellärer Extension durchgeführt. Die Diagnose eines Tumor-Rezidivs stützt sich neben dem Wiederanstieg der hGH-Spiegel auf den computertomografischen Nachweis von intra-, para- oder suprasellärem Adenomgewebe, das gegenüber der Voruntersuchung an Größe zugenommen hat.

2.4. Radioimmunologische Hormonbestimmung

hGH wurde mit einem Doppelantikörper-Radioimmunassay (RIA) bestimmt (50). Die untere Nachweisgrenze des hGH-RIA lag zwischen 0,4 und 0,8 ng/ml. Der Interassayvariationskoeffizient betrug 7%, der Intraassayvariationskoeffizient 3,8%. Die Serumspiegel von Prolaktin, LH, FSH, Cortisol, TSH und die peripheren Schilddrüsenhormonwerte wurden ebenfalls radioimmunologisch bestimmt (46,51).

3. Ergebnisse

3.1. Operation

Präoperativ lagen die basalen hGH-Spiegel von 182 Patienten bei 78 ± 19 ng/ml und fielen postoperativ auf 20 ± 3 ng/ml ab. Eine Normalisierung der hGH-Spiegel konnte bei 106 Patienten (58%) erreicht werden. Die Normalisierungsrate zeigte eine deutliche Abhängigkeit von der Höhe der präoperativ gemessenen hGH-Spiegel (s. Tab.1, Abb.1).

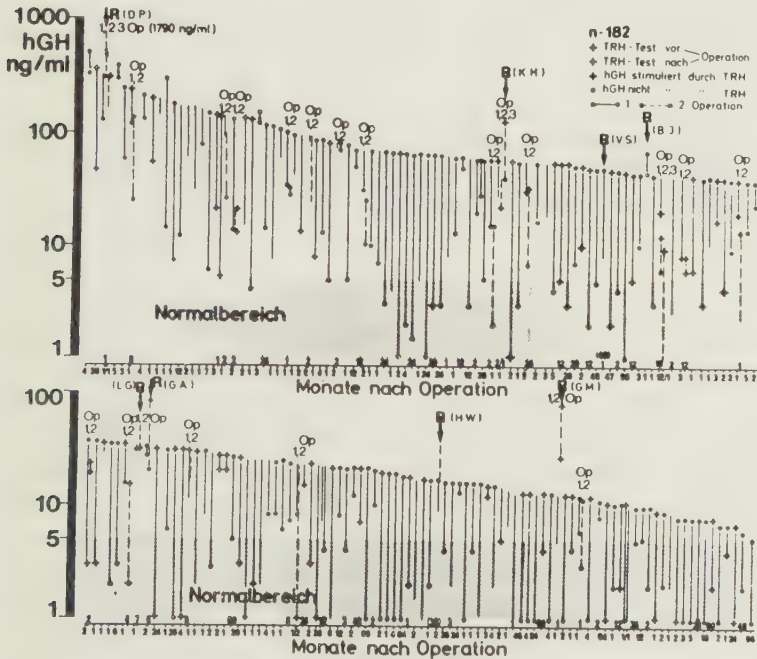


Abbildung 1: Abfall der Wachstumshormon (hGH)-Spiegel bei 182 Patienten nach Operation. Eine pathologische hGH-Stimulierbarkeit durch TRH ist mit +, eine fehlende mit * gekennzeichnet.

n=182	vor	nach
hGH (ng/ml; $\pm$ SE)	78 $\pm$ 19 (4-504)	20 $\pm$ 3 (1-35)
hGH: TRH-Stimulierbarkeit	60 (33%)	53 (29%)
>50ng/ml	65	22 <5ng/ml
hGH >10ng/ml	103	70 hGH <5ng/ml
<10ng/ml	14	14 <5ng/ml
PRL (μ E/ml)	679 $\pm$ 110(600-9015)	492 $\pm$ 163(26-15485)
HVL- partiell	109	87
Insuffizienz komplett	3	20
D. insipidus	-	8

Tabelle 1: Serumspiegel von Wachstumshormon (hGH), Prolaktin (PRL) sowie hGH-Stimulierbarkeit durch TRH bei 182 Patienten vor und nach der Operation.

Eine Hyperprolaktinämie fand sich bei 14 Patienten (7,7%), präoperativ lagen die Prolaktinspiegel bei $679 \pm 110 \mu\text{E/ml}$ und fielen postoperativ auf $492 \pm 163 \mu\text{E/ml}$ ab (Tab.1). Bei 8 Patienten blieben sie weiterhin erhöht (57%). Bei 60 Patienten (33%) war präoperativ der TRH-Test positiv, postoperativ bei 15 dieser Patienten negativ (25%). Demgegenüber fand sich bei 14 Patienten erst postoperativ eine pathologische Stimulierbarkeit der hGH-Sekretion (s. Tab. 1). Eine Korrelation zwischen TRH-Stimulierbarkeit und Normalisierungsrate der hGH-Spiegel konnte nicht nachgewiesen werden.

Bei 7 Patienten kam es postoperativ innerhalb von 36 ± 28 Monaten (4-72 Mon.) zu einem Rezidiv, das durch den Anstieg der Wachstumshormonspiegel von $34,9 \pm 16 \text{ ng/ml}$ (5 - 129) auf $318 \pm 244 \text{ ng/ml}$ (36 - 1780) und computertomografisch nachgewiesen wurde (Tab. 2). Eine Korrelation zwischen der TRH-Stimulierbarkeit und der Rezidivrate fand sich nicht.

Patient	hGH (ng/ml)			TRH-St. hGH	PRL (µE/ml)		Rezidiv (Monate postop)	CT- Scan	Folge- Therap.
	präop.	postop.	Rezidiv		postop.	Rezidiv			
D.P.	322	129	1780	n	-	-	4	+	OP
B.J.	75	43	74	n	9615	15485	60	+	Rad., BC
G.A.	32	27	82	n	149	23	12	(+)	OP
K.H.	41	22	128	p	115	200	11	+	OP
V.S.	46	9	48	n	-	390	60	+	OP
H.W.	17	9	36	n	143	-	36	+	OP
G.M.	13	5	79	p	(506)	7275	72	+	OP

Tabelle 2: Anstieg der Wachstumshormon- und Prolaktin-
spiegel bei 7 Patienten mit nachgewiesenem Rezidiv
(n=normal, p=pathologisch stimulierbar durch TRH, OP=
Operation, Rad.=Radiatio, BC=Bromocriptin, TRH-St.=TRH-
Stimulierbarkeit).

Sechs dieser Patienten mußten erneut operiert werden,
eine Normalisierung der hGH-Spiegel konnte bei keinem
Patienten erreicht werden.

Die Hypophysenvorderlappenfunktion war präoperativ bei
112 Patienten eingeschränkt (62%), eine Verbesserung
trat bei 17 Patienten (15%), eine Verschlechterung bei
14 Patienten (13%) ein. Postoperativ bestand bei 8 Pa-
tienten ein Diabetes insipidus, 5 dieser Patienten wa-
ren unter zusätzlicher Benutzung der Cryo-sonde operiert
worden.

3.2. Bromocriptin

46 Patienten wurden mit Bromocriptin (BC) therapiert (Tab. 3). 35 Patienten waren zuvor operiert worden, der zeitliche Abstand betrug $18 \pm 4,8$ Monate (1 - 120 Mon.). Die hGH-Spiegel fielen unter BC von 44 ± 17 ng/ml auf $11,5 \pm 2$ ng/ml ab, eine Normalisierung konnte bei 8 Patienten erreicht werden (39%). Der TRH-Test war bei 21 Patienten positiv (46%) und wurde unter BC aber nur bei 2 dieser Patienten negativ.

n=46	vor	mit
hGH (ng/ml; $\pm$ SE)	44 ± 17 (5-790)	$11,5 \pm 2$ (0,9 - 47)
hGH: TRH-Stimulierbarkeit	21 (45,6%)	18 (39%)
>50ng/ml	7	0 <5ng/ml
hGH >10ng/ml	26	9 hGh <5ng/ml
<10ng/ml	12	9 <5ng/ml
PRL (μ E/ml)	3626 ± 1623 (36-54070)	110 ± 20 (20 - 506)
BC Dosis (mg/d)	-	24 ± 3
Dauer (Monate)	-	$17,7 \pm 2,8$
HVL- partiell	28	29
Insuffizienz komplett	5	6
D. insipidus	5	5

Tabelle 3: Serumspiegel von Wachstumshormon (hGH), Prolaktin (PRL), sowie hGH-Stimulierbarkeit durch TRH bei 46 Patienten vor und während Therapie mit Bromocriptin (BC).

Bei zwei Patienten (Abb. 2, G.M., H.I.) kam es unter BC zu einem Anstieg der hGH-Spiegel von 6 auf 79 ng/ml (Patient G.M.) bzw. von 12 auf 26 ng/ml (Patient H.I.), nicht aber der Prolaktinspiegel. Ein Tumörrezidiv wurde computertomografisch nachgewiesen. Bei beiden Patienten fand sich eine pathologische Stimulierbarkeit der hGH-Sekretion. Beide Patienten mußten einer erneuten Operation mit anschließender Bestrahlung zugeführt werden. Eine Normalisierung der hGH-Spiegel konnte nicht erreicht werden.

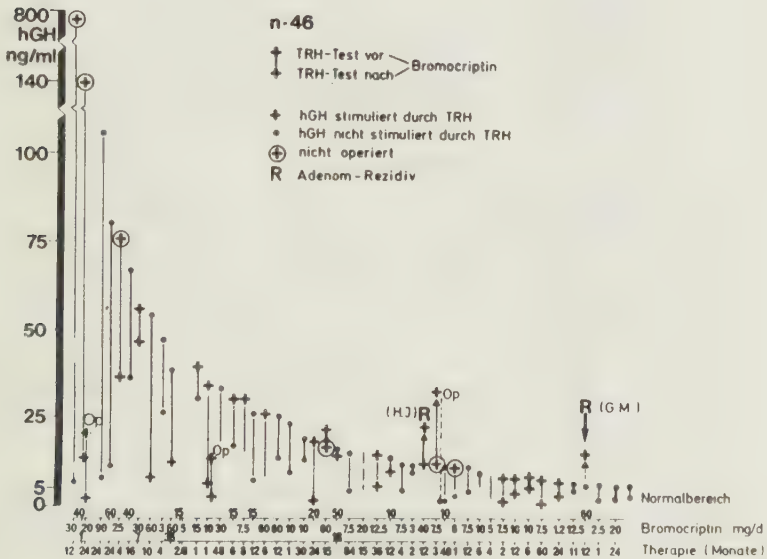


Abbildung 2: Abfall der Wachstumshormon (hGH) - Spiegel bei 46 akromegalischen Patienten unter Bromocriptin-Therapie. Eine pathologische hGH-Stimulierbarkeit durch TRH ist mit +, eine fehlende mit • gekennzeichnet.

3.3. Bestrahlung

Die hGH-Spiegel fielen bei 27 Patienten von $51 \pm 19 \text{ ng/ml}$ auf $19 \pm 3 \text{ ng/ml}$ nach Bestrahlung ab (Abb. 3). Der Beobachtungszeitraum nach Bestrahlung betrug $8,5 \pm 2,2$ Monate (1 - 48 Monate), der Abstand zur Operation lag bei $27 \pm 6,1$ Monaten (0,5 - 108 Monate).

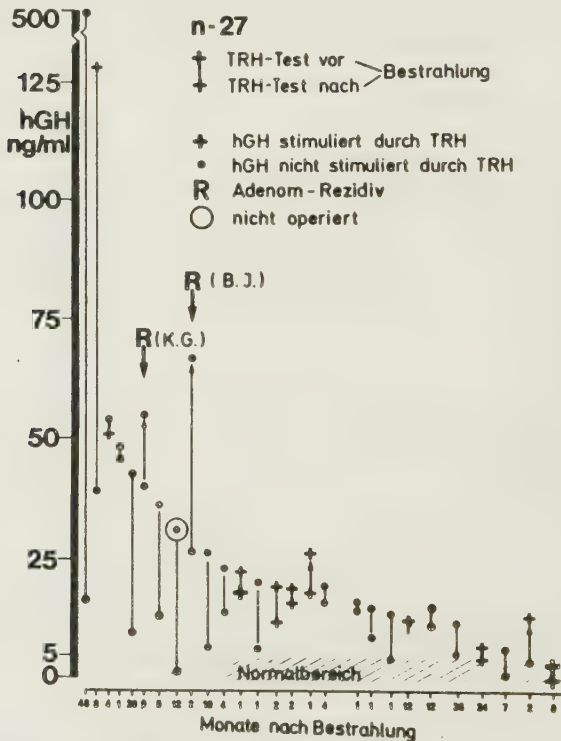


Abbildung 3: Abfall der Wachstumshormon (hGH) - Spiegel bei 27 akromegalischen Patienten nach Röntgen-Bestrahlung. Eine pathologische hGH-Stimulierbarkeit durch TRH ist mit +, eine fehlende mit • gekennzeichnet.

Die hGH-Spiegel waren bei 9 Patienten vor und nach Bestrahlung mit TRH stimulierbar (33%). Eine Normalisierung der hGH-Spiegel konnte nur bei 6 Patienten erreicht werden (22%)(Tab. 4), bei 3 dieser Patienten war hGH durch TRH stimulierbar. Die Prolaktinspiegel fielen von $2678 \pm 1571 \mu\text{E/ml}$ auf $1176 \pm 599 \mu\text{E/ml}$ nach Bestrahlung ab. Eine Hyperprolaktinämie blieb bei 4 Personen bestehen. Die Hypophysenpartialfunktion verschlechterte sich bei einem Patienten (Tab. 4).

n=27	vor	nach
hGH (ng/ml; $\pm$ SE)	51 ± 19 (2 - 498)	19 ± 3 (1 - 55)
hGH; TRH-Stimulierbarkeit	9 (33%)	8 (29,6%)
> 50 ng/ml	3	0 <5 ng/ml
hGH > 10 ng/ml	20	3 hGH <5 ng/ml
< 10 ng/ml	4	3 <5 ng/ml
PRL ($\mu\text{E/ml}$)	2678 ± 1571 (50-8671)	1176 ± 599 (30-14591)
HVL- partiell	18	17
Insuffizienz komplett	6	7
D. insipidus	5	5

Tabelle 4: Serumspiegel von Wachstumshormon (hGH), Prolaktin (PRL) sowie hGH-Stimulierbarkeit durch TRH bei 27 Patienten vor und nach Bestrahlung.

Bei einer Patientin (B.I., Abb. 3) kam es während der Bestrahlung zu einem Anstieg der hGH-Spiegel von 27 auf 67 ng/ml und der Prolaktinspiegel von 8671 auf 14541 $\mu\text{E/ml}$, computertomographisch konnte eine Adenomvergrößerung

nachgewiesen werden. Bei einem weiteren Patienten kam es nach Bestrahlung zu einem Anstieg der hGH-Spiegel von 40 auf 55 ng/ml, auch hier konnte eine Adenomvergrößerung computertomographisch nachgewiesen werden. Die hGH-Spiegel waren bei einem Patienten durch TRH nicht stimulierbar, eine Normalisierung der hGH-Spiegel konnte durch BC nicht erreicht werden.

3.4. Bromocriptintherapie nach vorausgegangener Operation und Bestrahlung

27 Patienten, von denen alle bestrahlt und 25 operiert worden waren, wurden mit Bromocriptin (BC) behandelt.

n = 27	vor	nach
hGH (ng/ml; ± SE)	29,6 ± 19 (6 - 67)	7,8 ± 6 (1 - 30)
hGH; TRH-Stimulierbarkeit	10 (37%)	9 (33%)
>50 ng/ml	4	1 <5 ng/ml
hGH >10 ng/ml	18	7 hGH <5 ng/ml
<10 ng/ml	5	5 <5 ng/ml
PRL (µE/ml)	1733 ± 715 (30 - 14593)	111 ± 26 (13 - 557)
HVL- partiell	20	19
Insuffizienz komplett	5	6
BC Dosis (mg/d)	-	37 ± 4,1
Dauer (Monate)	-	23,2 ± 4
D. insipidus	2	2

Tabelle 5: Serumspiegel von Wachstumshormon (hGH), Prolaktin (PRL) sowie hGH-Stimulierbarkeit durch TRH bei 27 Patienten vor und während Bromocriptintherapie (BC) nach vorausgegangener Operation und Bestrahlung.

Der postoperative Abstand betrug $34,5 \pm 7$ Monate (1 - 108 Monate), der Abstand zur Bestrahlung $7,7 \pm 1,4$ (1 - 24 Monate). Die hGH-Spiegel fielen unter BC von $29,6 \pm 19$ ng/ml auf $7,8 \pm 6,1$ ng/ml ab, eine Normalisierung der hGH-Spiegel konnte bei 13 Patienten erreicht werden (Tab.5, Abb. 4). Der TRH-Test blieb bei 7 Patienten positiv, bei zwei Patienten wurde er unter BC negativ. Die Prolaktinspiegel fielen unter BC von 1733 ± 715 μ E/ml auf 111 ± 26 μ E/ml ab. Die Hypophysenvorderlappenfunktion verschlechterte sich bei einem Patienten, ein Rezidiv trat bei keinem Patienten auf.

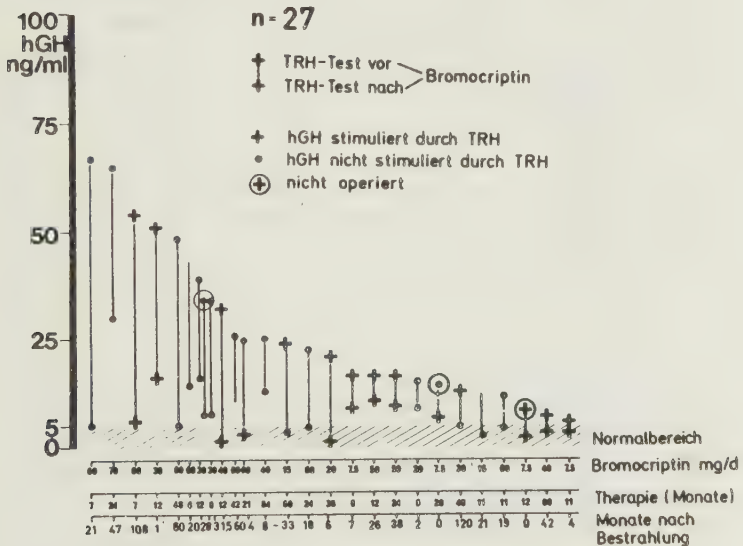


Abbildung 4: Abfall der Wachstumshormon (hGH) - Spiegel bei 27 akromegalen Patienten unter Bromocriptintherapie. Eine pathologische hGH-Stimulierbarkeit durch TRH ist mit +, eine fehlende mit • gekennzeichnet.

n=14	vor	mit
hGH (ng/ml; $\pm$ SE)	109 $\pm$ 59 (6-97)	15 $\pm$ 5 (1-64)
hGH; TRH-Stimulierbarkeit	8 (57%)	7 (50%)
> 50 ng/ml	5	1 < 5 ng/ml
hGH > 10 ng/ml	7	3 hGH < 5 ng/ml
< 10 ng/ml	2	2 < 5 ng/ml
PRL (μ E/ml)	6743 $\pm$ 3784 (645-54070)	253 $\pm$ 87 (20-1218)
BC Dosis (mg/d)	-	30 $\pm$ 6
Dauer (Monate)	-	17,1 $\pm$ 4
HVL- partiell	7	6
Insuffizienz komplett	2	2
D. insipidus	1	1

Tabelle 6: Serumspiegel von Wachstumshormon (hGH), Prolaktin (PRL) sowie hGH-Stimulierbarkeit durch TRH bei 14 akromegalen Patienten mit Hyperprolaktinämie vor und während Therapie mit Bromocriptin (BC).

Eine Normalisierung konnte bei 6 Patienten erreicht werden (46,7%). hGH war auch bei 8 Patienten durch TRH stimulierbar (57%), unter BC war die TRH-Antwort bei einem Patientensupprimiert. Die Prolaktinspiegel fielen unter Therapie von 6743 $\pm$ 3784 auf 253 $\pm$ 87 μ E/ml ab, lediglich bei zwei Patienten konnten die Prolaktinspiegel nicht normalisiert werden (Abb. 5). Eine Besserung der eingeschränkten Hypophysenpartialfunktion trat bei einem Patienten unter Therapie ein; zu einem Rezidiv kam es in keinem Fall (Tab. 6).

4. Diskussion

Die basalen hGH-Spiegel haben bei der Einschätzung der klinischen Aktivität der Akromegalie oft nur eingeschränkte Bedeutung, weil Aktivität und Höhe der radioimmunologisch meßbaren Spiegel häufig differieren (10, 12,40,54). Auch die pathologische Regulation der hGH-Spiegel auf orale Glucosegabe oder TRH-Injektion steht in keiner direkten Beziehung zur klinischen Aktivität (9,30,53). Darüber hinaus wird die prognostische Aussagefähigkeit der TRH-Stimulierbarkeit in Bezug auf die Therapieansprechrate oder Rezidivquote in der Literatur kontrovers diskutiert (15,17,20,23,25,42,44,45,49). In einer vergleichenden, multizentrischen Studie (41) wird zwar die Bedeutung der dynamischen Tests bei der Beurteilung des Therapieerfolges hervorgehoben, es wird jedoch gleichzeitig betont, daß die prognostische Aussagefähigkeit mangels entsprechender Langzeitbeobachtungen eingeschränkt ist.

Die Ursache der pathologischen Regulation der hGH-Sekretion wurde auf eine Störung der hypothalamischen Regulation durch Dopamin, sei es auf der Ebene des Neurotransmitters oder der Rezeptorebene, zurückgeführt (11). Es ist aber wahrscheinlich, daß die abnorme hGH-Reaktion auf TRH oder nach oraler Glucosebelastung durch eine Verschiebung zwischen Stimulation der hGH-Sekretion durch GRF und der Hemmung durch Somatostatin bedingt ist (39). Diese Vermutung wird dadurch unterstützt, daß bei Patienten mit ektopter GRF-Produktion die abnorme hGH-Regulation nach Entfernung des GRF-Tumors normalisiert werden konnte (48). Es ist jedoch auch möglich, daß bei Patienten mit postoperativ weiter bestehender pathologischer hGH-Regulation noch verbliebenes Adenomgewebe vorhanden ist.

Die hGH-Stimulierbarkeit durch TRH ist bei akromegalen Patienten unter Therapie mit Bromocriptin vielfach untersucht worden (20,25,27,31,42,44,49). Zusammenfassend läßt sich daraus ableiten, daß die Ansprechrate auf die Gabe von Bromocriptin bei den Patienten erhöht zu sein scheint, bei denen ein pathologischer hGH-Anstieg durch TRH ausgelöst wird. Unterscheidet man zwischen Patienten mit normalem und solchen mit erhöhtem Prolaktinspiegeln, so findet sich eine erhöhte Ansprechrate auf Bromocriptin bei hyperprolaktinämischen Patienten (28).

Im Vergleich zur operativen Therapie (41) wird mit Bromocriptin eine deutlich niedrigere Normalisierungsrate erreicht, die zwischen 20 und 50 % schwankt (2,6,36,42,44, 49). Wir fanden eine Normalisierungsquote von 39 % bei zumeist operierten Patienten (n=46). Eine höhere Normalisierungsrate wurde bei Patienten erreicht, die zuvor operiert und bestrahlt worden waren (48 %, Tab. 3 und 5). Die Ansprechrate bei Patienten mit Akromegalie und Hyperprolaktinämie war ebenso hoch (46,7 %, Abb. 5). Eine direkte Beziehung zwischen der TRH-Stimulierbarkeit und einer erhöhten Ansprechrate auf Bromocriptin fand sich jedoch nicht. Auch bei den Patienten, die zuvor operiert und bestrahlt worden waren, konnte keine Korrelation zwischen dem TRH-Testergebnis und der Ansprechrate auf Bromocriptin nachgewiesen werden.

Bei den Patienten, die postoperativ mit Bromocriptin behandelt worden waren, kam es in zwei Fällen zu einem Tumorrezidiv, bei den Patienten die zusätzlich bestrahlt worden waren jedoch nicht. Eine Korrelation zum TRH-Testergebnis fand sich auch hier nicht.

Faglia et. al. zeigten an 18 akromegalen Patienten, bei denen präoperativ hGH pathologisch mit TRH stimulierbar war, daß dies postoperativ nur noch bei der Hälfte der Patienten aufzufinden war (16). Ein Tumorrezidiv trat

nur bei einem Patienten mit pathologischer TRH-Stimulierbarkeit auf. Auch Samaan und Hoyte berichten über eine postoperative Normalisierung der TRH-Stimulierbarkeit (22,44). Langfristige Untersuchungen an einer größeren Anzahl von Patienten fehlten bisher. Wir konnten bei 182 akromegalen Patienten eine Normalisierung der hGH-Spiegel durch Operation in 58 % der Fälle zeigen (Tab. 1), eine paradoxe TRH-Stimulierbarkeit fand sich nur bei 60 Patienten (33 %). Die hGH-Stimulierbarkeit normalisierte sich bei 12 Patienten. Insbesondere fand sich kein Unterschied zwischen Patienten mit normalisierten und Patienten mit persistierend erhöhten hGH-Spiegeln. Auch bei Patienten mit postoperativem Tumorrezidiv konnte kein Bezug zum TRH-Testergebnis hergestellt werden. Die Bestrahlungstherapie mittels Yttrium-Implantation oder konventioneller Hochvolt-Therapie erschien bisher mit einer Normalisierungsrate von 20 - 30 % enttäuschend (28). Die Protonenbestrahlung führte demgegenüber bei 60 % der Patienten zu einer Normalisierung der hGH-Spiegel (29). Erst kürzlich wurde von Eastman (13) über eine Normalisierungsrate von 40 % innerhalb der ersten zwei Jahre und bis zu 80 % innerhalb von 10 Jahren nach konventioneller Röntgenbestrahlung berichtet. Der Nachteil dieser Bestrahlungstherapie liegt jedoch in einer relativ hohen Schädigungsrate der Hypophysenpartialfunktionen. Untersuchungen, die die Aussagekraft des TRH-Testes an einer größeren Zahl von Patienten vor und nach der Bestrahlung betreffen, existieren nicht. Wir konnten bei 27 Patienten nach konventioneller Bestrahlung eine Normalisierungsrate von 22 % finden. Eine Korrelation zwischen dem Bestrahlungseffekt und der hGH-Stimulierbarkeit durch TRH fand sich nicht (Tab. 4). In Übereinstimmung damit fand sich bei zwei Patienten, bei denen es nach der Bestrahlung zu einem Tumorrezidiv kam, keine pathologische Regulation der hGH-Sekretion.

Zusammenfassend muß aus unseren Unterlagen abgeleitet werden, daß die prognostische Bedeutung des TRH-Testes nur gering einzuschätzen ist. Die Bestimmung der biologischen Aktivität von hGH scheint demgegenüber in engerer Beziehung zur klinischen Aktivität zu stehen (4,14). Sie kommt jedoch wegen der aufwendigen Bestimmungsmethode für Routinebestimmungen nicht in Betracht. Der Bestimmung der Somatomedinspiegel zur Bewertung der klinischen Aktivität kommt ebenfalls eine höhere Bedeutung zu (7).

Bei der Therapie der Akromegalie steht unverändert die Operation an erster Stelle; in der postoperativen Behandlung gewinnt die Bestrahlung eine zunehmende Bedeutung. Die medikamentöse Therapie mit Bromocriptin scheint in einem hohen Prozentsatz die klinische Symptomatik zu bessern, es besteht jedoch häufig eine deutliche Diskrepanz zwischen der Besserung der klinischen Aktivität der Erkrankung und einem nur geringen oder fehlenden Abfall der hGH-Spiegel.

Die Berichte über einen zusätzlich auftretenden antiproliferativen Effekt auf die Tumormasse sind bisher widersprüchlich (38). Eine erhöhte Ansprechrate auf die Therapie mit Bromocriptin scheint bei den Patienten zu bestehen, die gleichzeitig eine Hyperprolaktinämie aufweisen.

Zusammenfassung:

Bei 182 akromegalen Patienten wurde die TRH-Stimulierbarkeit der hGH-Sekretion vor und nach Operation oder Bestrahlung sowie unter Bromocriptin (BC) - Behandlung untersucht. Eine Normalisierung der hGH-Spiegel konnte bei 106 Patienten (58 %) durch Operation erreicht wer-

den. Postoperativ persistierend erhöhte hGH-Spiegel konnten durch BC in 39 %, durch Bestrahlung in 22 % und durch Bestrahlung und BC in 48 % der Fälle normalisiert werden. Bei gleichzeitiger Hyperprolaktinämie fand sich eine Ansprechrate auf BC von 47 %. Die TRH-Stimulierbarkeit der hGH-Sekretion war weder mit der Normalisierungs- noch mit der Rezidivrate korreliert, sodaß damit auch kein prognostischer Aussagewert verbunden ist.

Literatur

- 1) Anderson M., Bowers C., Kastin A., Schalch D., Schally A., Snyder P., Utiger R., Wilber J., Wise A.: Synthetic thyrotropin - releasing hormone: A potent stimulator of thyrotropin secretion in man. N. Engl. J. Med. 285 (1971) 1279.
- 2) Belforte L., Camanni F., Chiodini F., Liuzzi A., Massara A., Molinatti G., Müller E., Silvestrini F.: Longterm treatment with 2-Br - - ergocryptine in acromegaly. Acta Endocrinol. (Kbh) 85 (1977), 235.
- 3) Besser G.M., Parke L., Edwards C., Forsyth I., McNeily A.: Galactorrhea: Successful treatment with reduction of plasma prolactin levels by bromergocryptine. Br. Med. J. 3 (1972) 669.
- 4) Besser G.M., Thorner M.O.: Bromocriptine treatment of acromegaly. Quart. J. Med. 45 (1975) 695.
- 5) Camanni F., Massara F., Fassio V., Molinatti G.: Effect of five dopaminergic drugs on plasma growth hormone levels in acromegalic subjects. Neuroendocrinology 19 (1975) 227.
- 6) Clayton R., Vrionides Y., Lynch S., Butt W.: Response of acromegaly to longterm bromocryptine-therapy: a biochemical and clinical assessment. Acta Endocrinol. (Kbh) 89 (1978) 469.
- 7) Clemmons D. Judson M., van Wyk J., Ridgway E., Kliman B., Kjellberg R., Underwood L.: Evaluation of acromegaly by radioimmuno-assay of somatomedin. Engl. J. Med. 22 (1979) 1138.
- 8) Collu R., Leboeuf G., Letarte J., Ducharme J.: Increase in plasma growth hormone levels following thyrotropin releasing hormone injection in children with primary hypothyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 44 (1977) 743.

- 9) Cryer P., Daugaday W.: Regulation of growth hormone secretion in acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metab. 29 (1969) 386.
- 10) Cryer P., Daugaday W.: Growth hormone. In: Martini L., Besser G.M. (Eds.). Clinical Neuroendocrinology, New York, Acad. Press, pp. 243 (1977).
- 11) Daugaday W.H.: Acromegaly. In: Williams R.W. (Ed.). Textbook of Endocrinology, Saunders W.B. pp. 107 (1981).
- 12) Daugaday W.H.: New criteria for evaluation of acromegaly. N. Engl. Med. 301 (1979) 1175.
- 13) Eastman R., Gordon P., Roth J.: Conventional supervoltage radiation is an effective treatment for acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metabol. 48 (1979) 931.
- 14) Eversmann T., Dietz A., Schopohl J., Gottsmann M., von Werder K.: Medikamentöse Therapie der Akromegalie mit Bromocriptin: Immuno- und Rezeptoraktivität des humanen Wachstumshormons. Akt. Endokrin. 1 (1980) 63.
- 15) Faglia G., Beck-Peccoz P., Ferrari C., Travaglini P., Ambrosi B.: Plasma growth hormone response to thyrotropin-releasing hormone in patients with active acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metab. 36 (1973) 1259.
- 16) Faglia G., Paracchi A., Ferrari C., Beck-Peccoz P.: Evaluation of the results of transphenoidal surgery in acromegaly by assessment of the growth hormone response to thyrotropin releasing hormone. Clin. Endocrinol. 8 (1978) 373.
- 17) Gomez-Pan A., Turnbridge W.M.G., Duns H.: Hypothalamic hormone interaction in acromegaly. Clin. Endocrin. 4 (1975) 455.

- 18) Gonzales-Barcena D., Kastin A., Schalch D., Torres-Zamora M., Perzez- Pasten E., Kato A., Schally A.: Responses of thyrotropin-releasing hormone in patients with renal failure after infusion in normal meal. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36 (1973) 117.
- 19) Gordon P., Lesniak M., Eastmna R., Hendricks R., Roth J.: Evidence for higher proportion of "little"-growth hormone with increased radioreceptor activity in acromegalic plasma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 43 (1976) 364.
- 20) Hanew K., Sasaki A., Mouri T., Yoshinaga K.: Plasma growth hormone and prolactin responses to TRH and arginine given before and during bromocriptine therapy to patients with acromegaly. *Acta Endocrinol. (Kbh.)* 95 (1980) 298.
- 21) Herington A., Jacobs L., Daugaday W.: Radioreceptor and radio-immunassay quantitation of human growth hormone in acromegalic serum: overestimation by immunassay and systematic differences between antisera. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 39 (1974) 257.
- 22) Hoyte K., Martin J.: Recovery from paradoxical growth hormone responses in acromegaly after transphenoidal selective adenomectomy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 41 (1975) 656.
- 23) Irie M., Tsushima T.: Increase of serum growth hormone concentration following thyrotropin releasing hormone injection in patients with acromegaly or gigantism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 35 (1972) 97.
- 24) Ishibashi M., Yamaji T.: Effect of thyrotropin releasing hormone and bromocriptine and growth hormone and prolactin secretion in perfused pituitary adenoma tissue of acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 47 (1978) 1251.
- 25) Ishibashi M., Yamaji T., Kosaka K.: Effect of bromoergocriptin on TRH-induced growth hormone and prolactin release in acromegalic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 45 (1977) 275.

- 26) Joplin G., Banks L., Child D., Diamant L., Doyle F., Fraser T., Jadresic A., Koochek M.: Treatment of acromegaly by pituitary implantation of 99-Y. In: Fahlbusch R., von Werder K. (Eds.). Treatment of Pituitary Adenomas. G. Thieme Vlg. Stuttgart, pp. 261 (1978).
- 27) Lamberts S., Klijn J., Birkenhäger J.: The dynamics of growth hormone and prolactin secretion in acromegalic patients with mixed pituitary tumors. Acta Endocrinol. (KBH.) 90 (1979) 198.
- 28) Lamberts S., Liuzzi A., Chiodini P., Verde S., Klijn J., Birkenhäger J.: The value of plasma prolactin levels in the prediction of responsiveness of growth hormone secretion to bromocriptine and TRH in acromegaly. Eur. J. Clin. Investig. 12 (1982) 151.
- 29) Lawrence A.M., Goldfine I.D., KIRSTEINS L.: Growth hormone dynamics in acromegaly. J. Clin. Endocrinol. Metab. 31 (1970) 239.
- 30) Larence J. Tobias C., Linfoot J., Born J., Lyman J., Chong C.: Successful treatment of acromegaly : metabolic and clinical studies in 145 patients. J. Clin. Endocrinol . Metab. 31 (1970) 180.
- 31) Liuzzi A., Chiodini P., Botalla L., Silvestrini F., Müller E.: Growth hormone releasing activity of TRH and GH-lowering effect of dopaminergic drugs in acromegaly: homogeneity of the two responses. J. Clin. Endocrinol. Metab. 39 (1974) 871.
- 32) Liuzzi A., Chiodini P., Botalla L., Cremascoli G., Müller E., Silvestrini F.: Decreased plasma growth hormone levels in acromegalics following CB-154 (2-Br- -ergocryptine) administration. J. Clin. Endocrinol. Metab. 38 (1974) 910.
- 33) Maeda K, Kato Y., Chihara K., Ohogo s., Iwasaki Y., Imura Y.: Supression of thyrotropin releasing hormone (TRH) of human growth hormone release induced by L-Dopa. J. Clin. Endocrinol. Metab. 41 (1975) 408.

- 34) Maeda K., Kato Y., Ohogo S., Chihara K., Yoshimoto Y., Yamaguchi N., Kuromaru S., Imura H.: Growth hormone release after injection of thyrotropin-releasing hormone in patients with depression. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 40 (1975) 501.
- 35) Maeda K., Kato Y., Yamaguchi N., Chihara K., Ohogo S., Iwasaki Y., Yoshimoto Y., Moridera K., Kuromaru S., Imura H.: Growth hormone release following thyrotropin-releasing-hormone injection into patients with anorexia nervosa. *Acta Endocrinol. (Kbh.)* 81 (1976) 1.
- 36) Maneschi F.: Reappraisal of bromocriptine treatment for acromegaly. *Horm. Res.* 12 (1980) 191.
- 37) Matsukara S., Kakita T., Hirata Y., Yoshimi H., Fukase M., Iwasaki Y., Kato Y., Imura H.: Adenylate cyclase of GH and ACTH producing tumors of human: activation by nonspecific hormones and other bio-active substances. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 44 (1977) 392.
- 38) McGregor A.M., Scanlon M.F., Hall K., Cook D.B., Hall R.: Reduction in size of pituitary tumor by bromocriptine therapy. *N. Engl. J. Med.* 300 (1979) 291.
- 39) Melmed S., Braunstein G., Horvath E., Ezrin C., Kovacs K.: Pathophysiology of acromegaly. *Endocrin. Rev.* 4 (1983) 271.
- 40) Neeb S., Grabner W.: Akromegalie. *Med. Klinik* 74 (1979) 573.
- 41) Quabbe H.M.: Treatment of acromegaly by transphenoidal operation, 90-Yttrium implantation and bromocriptine: Results in 230 patients. *Clin. Endocrinol.* 16 (1982) 107.
- 42) Roelfsema F., Goslings B., Fröhlich M., Moolenaar A., van Seters A., van Slooten H.: The influence of bromocriptine on serum levels of growth hormone and other pituitary hormones and its metabolic effects in active acromegaly

- 43) Sachdev Y., Turnbridge W., Weightman D., Gomez-Pan A., Duns A. Hall R.: Bromocriptine therapy in acromegaly. *Lancet* I (1975) 1164.
- 44) Samaan N., Leavens M., Jesse jr. R.: Serum growth hormone and prolactin response to thyrotropin-releasing-hormone in patients with acromegaly before and after surgery. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38 (1973) 957.
- 45) Schwinn G., Dirks H., McIntosh C., Köbberling J.: Metabolic and clinical studies in patients with acromegaly treated with bromocriptine over 22 months. *Europ. J. Clin. Invest.* 7 (1977) 101.
- 46) Stalla G., Giesemann G., Müller O., Wood W., Scriba P.: The development of a direct homologous radioimmunoassay for serum cortisol. *J. Clin. Chem. Biochem.* 19 (1981) 427.
- 47) Tano T., Hanew K., Mihara A., Aida M., Yoshinaga K., Mori T., Suzuki J., Tamahashi N.: Sensitivity of acromegaly cells to TRH in monolayer culture method. *The Saisin-Igaku* 31 (1976) 410.
- 48) Thorner M.O., Perryman R.L., Cronin M.I., Rogol A.D., Draznin N., Johanson A., Vale W., Horvath E., Kovacs K.: Somatotroph hypoplasia: Successful treatment of acromegaly by removal of pancreatic islet tumor secreting a growthhormone releasing factor. *J. Clin. Invest.* 70 (1982) 965.
- 49) Wass J., Thorner M., Morris D., Rees L., Mason A., Jones A., Besser G.: Longterm treatment of acromegaly with bromocriptine. *Br. Med. J.* 1 (1977) 875.
- 50) Von Werder K., Fahlbusch R.: GN-RH and TRH stimulated hGH-secretion in active and inactive acromegaly. In: *Hypothalamic Hormones-# Chemistry, Physiology and Clinical Applications*. Vlg Chemie GmbH Weinheim, pp. (1978).

- 51) Von Werder K.: Wachstumshormon- und Prolaktinsekretion des Menschen. Urban und Schwarzenberg, Vlg. München-Berlin-Wien. 1975.
- 52) Von Werder K., Müller O.A., Hartl R., Losa M., Stalla G.: Growth hormone releasing factor (hpGRF)- stimulation test in normal controls and acromegalic patients. J. Endocrinol. Invest. 7 (1984) 185.
- 53) Von Werder K., Fahlbusch R., Gay R., Pickardt C., Schultz B.: Stimulation der Wachstumshormon- und Prolaktin-Sekretion bei Akromegalie. Klin. Wschr. 54 (1976) 335.
- 54) Williams R.A., Jacobs S., Kurtz A.B.: The treatment of acromegaly of special reference to transphenoidal hypophysectomy. Quart. J. Med. 44 (1975) 79.
- 55) Zanoboni A., Zanoboni-Muciaccia W.: Elevated basal growth hormone and growth hormone response to TRH in alcoholic patients with cirrhosis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 45 (1977) 526.

Lebenslauf

Name: Lüdicke, geb. Weber
Vorname: Ursula
Geburtsdatum: 12.07.58
Geburtsort: München

Eltern: Weber Alfred, 20.02.20, Amtmann a. D.
Weber Klothilde, 03.04.27, Krankenschwester i.R.

Schule: 1964 -1965 Volksschule an der Amalienstraße,
München
1965 -1968 Volksschule an der Grandlstraße,
München
1968 -1976 Bertold- Brecht Gymnasium,
München
1976 Abitur

Studium: 1976 -1982 Studium der Humanmedizin an der
Ludwig-Maximilians Universität
München
11.11.1982 Ärztliche Approbation

Beruf: 1983 - 1985 Assistenzärztin, KKH Eichstätt
Abteilung für Gynäkologie und
Geburtshilfe
seit 01.08.1985 Assistenzärztin, KKH Freising
Abteilung für Gynäkologie und
Geburtshilfe

